Les nouveaux modes d'administration de la contraception estroprogestative (Evra®, NuvaRing®)

Hormonal estroprogestative contraception: new ways of administration

● *G. Robinet*, B. Bständig*, A. Bongain**

Le comportement contraceptif en France est relativement unique. Avec plus de 74 % des femmes utilisant la contraception orale ou le DIU, la couverture contraceptive des Françaises est la plus importante du monde moderne.
L'arrivée de nouvelles spécialités devrait contribuer à diminuer le nombre de grossesses non désirées et ainsi le nombre d'interventions volontaires de grossesse (IVG) pratiquées (33 % des grossesses ne sont pas planifiées) *(1)*.
Les nouveaux moyens contraceptifs sont efficaces et bien tolérés. Ils offrent aux femmes une palette contraceptive élargie dans laquelle elles pourront choisir la contraception la mieux adaptée. Disponibles depuis quelques mois, le patch et l'anneau ont le même mécanisme d'action et la même efficacité que les pilules estroprogestatives. Aussi, ces nouvelles voies d'administration partagent les principales contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi des pilules estroprogestatives.
L'un se pose sur la peau tandis que l'autre se place, comme un tampon, dans le vagin ; l'un s'administre de manière hebdomadaire, l'autre mensuelle. Ces deux nouvelles méthodes ont l'avantage de supprimer les problèmes d'oubli, propres à la pilule.

EVRA® (LABORATOIRES JANSSEN-CILAG) : LA CONTRACEPTION HEBDOMADAIRE TRANSDERMIQUE

Evra® est un mince patch transdermique, plastique, beige. La couche collante se pose sur la peau après avoir enlevé la pellicule plastique transparente de protection. La partie collante du patch transdermique contient les substances actives qui sont libérées de façon continue à travers la peau et dans la circulation sanguine.

Composition

Evra® contient un estroprogestatif composé de 600 µg d'éthinylestradiol (EE) et de 6 mg de norelgestromine (NGMN). Une partie de ces deux substances pénètre dans l'organisme à travers la peau, délivrant 20 µg d'EE et 150 µg de NGMN par 24 heures.
La NGMN, le progestatif, est le principal métabolite actif du norgestimate, dont le principe actif est déjà présent dans certaines pilules contraceptives comme Cilest® et Tricilest®. Le norgestimate est hydrolysé dans l'organisme avec déacétylation en norelgestromine qui elle-même est partiellement métabolisée en norgestrel. Ce dernier, le lévonorgestrel, est la molécule active (c'est le progestatif présent dans certaines pilules contraceptives comme Minidril®, Adépal®, Trinordiol®) *(2-4)*.

** Service de gynécologie obstétrique, reproduction et médecine fœtale, CHU de Nice, hôpital l'Archet, 151, route de Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079, 06202 Nice Cedex 3.*

L'éthinylestradiol est l'estrogène utilisé dans tous les contraceptifs estroprogestatifs.

Efficacité

L'efficacité contraceptive d'Evra® est, sauf peut-être chez les femmes de plus de 90 kg, du même ordre que celle des estroprogestatifs oraux

Le mode d'emploi est simple *(5)*

Première pause et posologie

Le jour de la pose du premier patch dépend des situations cliniques :
• En début de contraception : à appliquer le premier jour des règles.
• En relais d'un contraceptif estroprogestatif oral : à appliquer le premier jour des règles.
• En relais d'une méthode progestative : à tout moment si pilule minidosée ou le jour du retrait de l'implant.
• Après un avortement : soit immédiatement, soit vingt et unième jour après l'avortement, soit au premier jour des règles spontanées.
• Après un accouchement :
– ne pas utiliser Evra® jusqu'à l'arrêt complet de l'allaitement maternel ;
– 4 semaines après l'accouchement en cas de non-allaitement maternel ;
– si plus tard, mieux vaut attendre le premier cycle.
Le premier patch Evra® est laissé en place pendant 7 jours, retiré le huitième jour et remplacé par un deuxième (mais pas exactement à la même place) qui est retiré et remplacé le quinzième jour par le troisième. Le vingt-deuxième jour, le troisième patch est enlevé et il n'y a pas d'application de patch durant la quatrième semaine (il y a trois dispositifs par cycle). L'hémorragie de privation ("règles") survient pendant cette période. Un nouveau cycle de contraception débute **toujours** le jour suivant la semaine d'intervalle libre.
Il faut souligner que lorsqu'on enlève le patch au bout d'une semaine il contient encore une grande quantité de ces deux principes actifs, introduits en quantité élevée pour favoriser la pénétration transdermique. Ce patch usagé doit être placé dans un sachet et remis à une pharmacie pour éviter une dissémination d'hormones dans l'environnement.

Recommandations liées à la voie d'administration

• En cas de décollement (2 %), appliquer le même patch au même endroit ou appliquer un nouveau patch dans les 48 heures.

• Ne pas rester sans patch pendant plus de 7 jours d'affilée.
• Ne pas poser un patch sur une peau rougie, irritée ou coupée.
• Le patch doit adhérer fermement à la peau afin d'être efficace.
• Ne pas utiliser de crèmes, de lotions, de poudre ou de maquillage sur la peau où sera placé le patch ou près d'un patch. Cela pourrait provoquer son décollement.
• Ne pas positionner un nouveau patch au même endroit que celui qui est enlevé.
• Des activités normales comme prendre un bain, une douche, le sauna et faire de l'exercice n'affectent pas les performances du patch. Il est conçu pour rester en place au cours de ce type d'activités. Cependant, il est conseillé de vérifier quotidiennement qu'il est bien en place.

NUVARING® (LABORATOIRES ORGANON) : LA CONTRACEPTION MENSUELLE PAR VOIE VAGINALE

Composition

NuvaRing® est un anneau souple, transparent, en copolymère d'éthylène d'acétate de vinyle, de 54 mm de diamètre externe et de 4 mm de diamètre de section. Contenant 2,70 mg d'EE et 11,70 mg d'étonogestrel. Les deux principes actifs sont absorbés par la muqueuse vaginale et passent ensuite dans la circulation sanguine. L'anneau diffuse ainsi chaque jour : 15 µg d'EE et 120 µg d'étonogestrel pendant trois semaines consécutives, ce qui correspond aux pilules les moins dosées actuellement sur le marché *(6)*.
L'effet contraceptif de Nuvaring® est assuré quelle que soit sa position dans le vagin : artères et veines forment un plexus dense autour du vagin et ce sur toute sa hauteur. Par conséquent, si un principe actif est absorbé à travers la muqueuse vaginale, il gagne directement la circulation veineuse générale. L'anneau assure une libération en moyenne constante d'hormones tout au long des trois semaines d'utilisation. Celle-ci n'engendre pas de pics quotidiens d'hormones comme ceux observés avec les contraceptifs oraux, ce qui permet également de réduire les effets secondaires liés à ces fluctuations hormonales.

Le mode d'emploi

Quand mettre l'anneau en place lors de la première utilisation ?
• Pas de contraception hormonale préalable au cours du cycle précédent : en considérant le premier jour des règles comme étant le "jour 1", NuvaRing® devra être inséré entre le jour 1 et le jour 5, mais au plus tard le jour 5 du cycle, même si les règles ne sont pas encore terminées. Lors du premier cycle et au cours des sept premiers jours d'utilisation de NuvaRing®, il est recommandé de choisir une méthode contraceptive complémentaire, tel un préservatif.
• Relais d'un contraceptif oral combiné (COC) : la femme devra insérer NuvaRing® au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimé ou le jour suivant le dernier comprimé placebo du COC.
• Relais d'une méthode uniquement progestative, par exemple une pilule contenant uniquement un progestatif (pilule microprogestative), implant ou injection : la femme peut passer à NuvaRing® n'importe quel jour de la prise d'une pilule uniquement progestative. Dans le cas d'un implant, la mise en place de l'anneau se fait le jour du retrait de l'implant, et dans le cas d'une injection, le jour où aurait dû avoir lieu la prochaine injection. Dans tous ces cas, la femme devra utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les sept premiers jours.
• Après un avortement du premier trimestre : la femme peut commencer immédiatement.
• Après un accouchement ou un avortement du second trimestre, on devra conseiller aux femmes de commencer NuvaRing® au cours de la quatrième semaine après l'accouchement ou d'un avortement du second trimestre. Si le début de l'utilisation est plus tardive, il sera conseillé à la femme d'utiliser en plus une méthode contraceptive complémentaire pendant les sept premiers jours d'utilisation de NuvaRing®. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, toute grossesse devra être exclue ou la femme devra attendre les premières règles normales, avant de commencer NuvaRing®. Ne pas prescrire en cas d'allaitement maternel.
La femme utilisera un anneau par cycle. Après insertion dans le vagin, l'anneau doit être laissé en place sans interruption pendant trois semaines. Après trois semaines d'utilisation, l'anneau doit être retiré durant une semaine (pendant laquelle le saignement menstruel se produit généralement). Un nouvel anneau doit être alors inséré le même jour de la semaine que celui où il a été inséré précédemment, approximativement à la même heure.
Une fois utilisé, l'anneau devra être placé dans le sachet et rapporté dans une pharmacie.
L'hémorragie de privation apparaît habituellement 2 à 3 jours après le retrait de NuvaRing® et peut ne pas être complètement terminée lors de l'insertion de l'anneau suivant.

Tolérance de la voie d'administration

Certaines mises en garde sont spécifiques à Nuvaring® du fait de l'administration par voie vaginale. En cas de prolapsus du col utérin, de cystocèle et/ou de rectocèle, de constipation grave ou chronique, il est possible que la femme ne parvienne pas à placer correctement l'anneau ou qu'elle le perde.
Le taux de satisfaction des utilisatrices est élevé *(8)* : 96 % des femmes ayant utilisé l'anneau se déclarent satisfaites de cette nouvelle méthode contraceptive. Si l'anneau est correctement placé dans la partie supérieure du vagin, la femme ne doit pas le sentir. La plupart des femmes (plus de 8 sur 10) ne perçoivent pas l'anneau durant les rapports sexuels. Quant aux partenaires, 7 hommes sur 10 déclarent ne pas avoir perçu l'anneau durant les rapports sexuels. En outre, les études montrent que les femmes qui peuvent percevoir l'anneau durant les rapports n'en sont pas perturbées et que cela ne modifie pas leur satisfaction à l'égard de cette méthode de contraception. Leurs partenaires partagent également le même avis. En effet, si le quart inférieur du vagin est sensible au toucher et à la température (car innervé par le système nerveux périphérique), les trois quarts supérieurs ont une sensibilité plus faible au toucher et à la température comparable à celle des organes internes (utérus et ovaires), autant dire quasi nulle. NuvaRing® se maintient théoriquement dans le vagin sous réserve qu'il soit placé correctement. En effet, la partie supérieure du vagin est presque horizontale. Par ailleurs, les muscles qui forment le plancher pelvien permettent de le maintenir en place.
Les effets spécifiques liés à la présence de l'anneau (sensation de corps étranger, problèmes lors des rapports sexuels ou expulsion de l'anneau), ainsi que l'inconfort vaginal considéré

comme pouvant être lié au traitement, sont faibles (respectivement 4,4 et 2,4 %).
Chez les femmes utilisant NuvaRing®, des vaginites peuvent occasionnellement survenir. Il n'existe aucun élément indiquant que l'efficacité de NuvaRing® est affectée par le traitement de la vaginite ou que l'utilisation de NuvaRing® affecte le traitement de la vaginite.

Le contrôle du cycle sous NuvaRing®

Le contrôle du cycle sous NuvaRing® est un des facteurs clés qui contribue à l'acceptabilité d'une contraception par la femme. Il a été étudié en comparaison avec une pilule minidosée à 30 µg d'éthinylestradiol (EE) et 150 µg de lévonorgestrel (LNG) (NuvaRing® n = 121, 30 µg EE/150 µg LNG n = 126) pendant 6 cycles *(9)*. Bien qu'étant une méthode de contraception faiblement dosée, cette étude montre que NuvaRing® est néanmoins associé à un bon contrôle du cycle. Durant cette étude, la totalité des femmes utilisant NuvaRing® ou une pilule minidosée à 30 µg EE/150 µg LNG a présenté les saignements de privation prévus durant la semaine sans anneau sur la totalité des cycles.
Par ailleurs, l'incidence des saignements irréguliers pendant l'utilisation de NuvaRing®, quant à elle, a été faible (inférieur à 5 % sur l'ensemble des cycles étudiés). Elle a été plus faible qu'avec une pilule minidosée à 30 µg EE/150 µg LNG. La libération contrôlée des deux principes actifs évite, en effet, les fluctuations journalières des taux hormonaux observées après administration orale. Cette libération pourrait expliquer le bon contrôle du cycle observé avec NuvaRing®. Le profil de saignement prévisible observé avec NuvaRing® peut contribuer à sa bonne acceptabilité. Le retour à la fertilité est rapide : le délai médian du retour de l'ovulation a été de 19 jours après deux cycles d'utilisation de NuvaRing® *(10)*.

Quelques recommandations pratiques

Que faire en cas d'expulsion de l'anneau ?

Si l'anneau est expulsé accidentellement (par exemple lors du retrait d'un tampon), il peut être rincé à l'eau froide, voire tiède (mais pas chaude) puis réinséré immédiatement. Après une période d'une semaine sans anneau, un nouvel anneau est inséré.

Que faire en cas d'une utilisation prolongée de l'anneau ?

Si la durée d'utilisation de NuvaRing® n'a pas dépassé 4 semaines, l'efficacité contraceptive est toujours assurée. La femme peut respecter une semaine d'intervalle sans anneau puis insérer un nouvel anneau. Si NuvaRing® est laissé en place pendant plus de 4 semaines, l'efficacité contraceptive peut être réduite et une grossesse devra être exclue avant la mise en place d'un nouvel anneau.

Comment décaler ou retarder les règles ?

Pour retarder les règles, la femme peut mettre en place un nouvel anneau à la suite du précédent sans respecter la semaine habituelle sans anneau. L'anneau suivant peut alors être utilisé pendant une période de 3 semaines. Des saignements ou des spottings peuvent apparaître. L'utilisation normale de NuvaRing® est ensuite reprise après la semaine habituelle d'intervalle sans anneau.
Pour décaler la survenue des règles, on peut conseiller à la femme de raccourcir l'intervalle sans anneau, du nombre de jours qu'elle souhaite. Plus l'intervalle sans anneau sera court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de présenter des saignements et des spottings pendant l'utilisation de l'anneau suivant sera élevé.

Que faire en cas d'anomalie du contrôle du cycle ?

Pendant l'utilisation de NuvaRing®, des saignements irréguliers (spottings ou métrorragies) peuvent apparaître. Si des saignements irréguliers apparaissent après des cycles antérieurs réguliers alors que NuvaRing® est utilisé conformément aux instructions, des causes non hormonales seront recherchées et des mesures diagnostiques appropriées seront prises pour exclure une affection maligne ou une grossesse.
Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir pendant l'intervalle sans anneau. Si NuvaRing® a été utilisé normalement il est peu probable que la femme soit enceinte. Néanmoins, si NuvaRing® n'a pas été utilisé conformément aux instructions, ou si les règles sont absentes une ou deux fois de suite, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de NuvaRing®.

Exposition masculine à l'éthinylestradiol et à l'étonogestrel

L'importance et le rôle pharmacologique possible de l'exposition des partenaires sexuels masculins à l'éthinylestradiol et à l'étonogestrel par absorption par le pénis n'ont pas été étudiés.

CONCLUSION

Ces méthodes différentes par leurs modes d'administration seraient susceptibles, à terme, de remettre en cause la prédominance du contraceptif oral. Elles ont l'avantage de réduire les problèmes d'observance rencontrés avec la pilule. Des oublis qui amènent parfois les femmes à avoir recours à une interruption volontaire de grossesse. Car, et c'est le paradoxe français, malgré un très large usage des méthodes contraceptives en France, le nombre d'avortements (officiellement 200 000 par an, en réalité près de 300 000) dont une part non négligeable liée à une mauvaise utilisation de la contraception reste stable depuis dix ans. Plus les méthodes seront diversifiées, plus les femmes pourront choisir celle adaptée à leur besoin. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Vilain A, Mouquet MC. Les interruptions volontaires de grossesse en 2001. Études et résultats (DREES) 2003;279.
2. Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra®/Evra® transdermal system: the analys pooled data. Fertil Steril 2002;77(2):S13-8
3. Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP et al. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. Obstet Gynecol 2001;98(5):799-801
4. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J et al. Pharmacokinetics of a contraceptive patch (Evra®/Ortho Evra®) containing norelgestromin and ethinyloestradiol at four application sites. Br J Clin Pharmacol 2002;53(2):141-6.
5. Mentions légales RCP 2004.
6. Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. Clin pharmacokinet 2000;39(3):233-42.
7. Mulders TMT, Dieben TOM. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing® for ovulation inhibition. Fertil Steril 2001;75(5):865-70.
8. Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT, Dieben TOM. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl estradiol. Hum Reprod 2001;16(3):469-75.
9. Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinylestradiol. Am J Obstet. Gynecol 2002;186(3):389-95.
10. Mulders TMT, Dieben TOM, Bennink HJT. Ovarian function with a novel contraceptive vaginal ring. Hum Reprod 2002;17(10):2594-9.